

Aus der medizinischen Universitätspoliklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. P. H. Rossier
Arbeit unter der Leitung von Oberarzt Dr. med. A. Labhart

Der Hydrocortisonspiegel im menschlichen Blut nach ACTH und Adrenalin

Zum Mechanismus der Eosinopenie nach Adrenalin

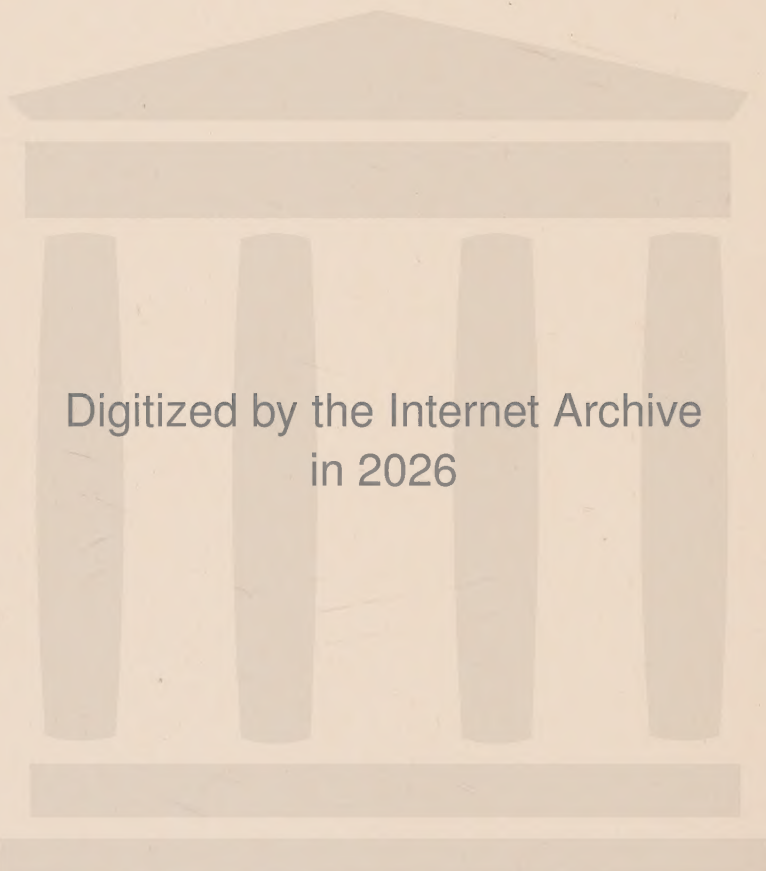
Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
MARTHA SPENGLER
von Basel

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. *P. H. Rossier*

Zürich 1953

Druck von Benno Schwabe & Co · Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507227_0115

Aus der medizinischen Universitätspoliklinik Zürich

Direktor: Prof. Dr. P. H. Rossier

Arbeit unter der Leitung von Oberarzt Dr. med. A. Labhart

Der Hydrocortisonspiegel im menschlichen Blut nach ACTH und Adrenalin

Zum Mechanismus der Eosinopenie nach Adrenalin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

MARTHA SPENGLER

von Basel

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. *P. H. Rossier*

Zürich 1953

Druck von Benno Schwabe & Co · Basel



Gekürzte Fassung erschienen in Acta Endocrinologica 13, 306 (1953)

Einleitung

Eine Lösung der in letzter Zeit viel diskutierten Frage nach der Spezifität des Adrenalin-Eosinophilentests schien uns mit der direkten Bestimmung der cortisonähnlichen Steroide im Blut möglich zu sein. Nach einer Diskussion über den gegenwärtigen Stand des Problems der eosinopenischen Reaktion sollen eigene Experimente mit ihren Folgerungen dargestellt werden.

Die Nebenniere ist im letzten Jahrzehnt in den Brennpunkt medizinischer Forschung gerückt (46). Seit man erkannte, daß der Ablauf jeder Entzündung durch Rindenhormone beeinflusst wird (15, 52) und daß die Abwehrfähigkeit gegenüber jeder Noxe mit der Tätigkeit der Nebennierenrinde (NNR) eng verknüpft ist (47), nimmt die Funktion der Nebenniere in der Beurteilung der Pathogenese der meisten Krankheiten einen wichtigen Platz ein. Die quantitative Erfassung der NNR-Funktion ist daher zu einem Anliegen der gesamten Medizin geworden.

Das wichtigste Maß der NNR-Funktion stellt heute die Bestimmung der Urin-Steroide, d. h. der Ausscheidung der genuinen NNR-Hormone und ihrer Abbauprodukte dar. Die Ausscheidung der Steroide läßt aber nur bedingt Rückschlüsse auf die NNR-Funktion zu, hängt doch ihre Höhe ab 1. von der Tätigkeit der NNR, 2. vom intermediären Steroidstoffwechsel (Leber, Peripherie), 3. von der Exkretionstätigkeit der Niere (21, 39). Die Urinsteroide lassen zudem wohl wechselnde Tageswerte erkennen, momentane Schwankungen aber können mit ihnen nicht erfaßt werden.

Die indirekte Messung der NNR-Funktion aus der Hormonwirkung auf den Elektrolyt- und Kohlenhydratstoffwechsel, sowie auf die morphologischen Blutelemente ist deshalb von praktischer Bedeutung. Während mit den Serumelektrolyten und den Tests des Kohlenhydratstoffwechsels nur schwere Störungen in der NNR-Funktion faßbar sind, hatte die Entdeckung von *Hills*, *Forsham* und *Finch* an der *Thornschen* Klinik, daß die eosinophilen Leukocyten unter dem Einfluß der Glukocorticoide¹ im peripheren Blut abnehmen, große praktische Konse-

¹ Die Gruppe der KH-aktiven NNR-Hormone (Gruppe 2) soll hier nach *Selye* als Glukocorticoide bezeichnet werden. Sie umfaßt das Cortison (Cpd E Kendall), das Hydro-Cortison (Cpd F Kendall), das Corticosteron (Cpd B Kendall) und das Dehydrocorticosteron (Cpd A Kendall).

quenzen (16). Die Androgene und das Desoxycorticosteron als Hormon des Elektrolytstoffwechsels beeinflussen die Eosinophilen in keiner Weise.

Die Tatsache, daß ACTH, i.m. (50) oder zuverlässiger i.v. (39) appliziert, bei intakter NNR nach einer gewissen Zeit einen Abfall der Eosinophilen von über 50 % hervorruft, baute *Thorn* zu einem einfachen und zuverlässigen Funktionstest der NNR aus (51, 52). Bald darauf stellten *Recant* und Mitarbeiter an der *Thornschen* Klinik fest, daß Adrenalin (0,3 mg s.c.) dieselbe Wirkung auf die Eosinophilen ausübt, sofern NNR wie auch Hypophysenvorderlappen (HVL) intakt sind (30, 35, 36). Sie nahmen an, daß das Adrenalin die Adenohypophyse, eventuell via Hypothalamus, zur Abgabe von ACTH stimuliere, daß also ein positiver Ausfall des Adrenalintests die Intaktheit des HVL-NNR-Systems beweise (7, 37).

Diese Ansicht wurde von verschiedenen Seiten kritisiert: *Thorn* selbst konnte in letzter Zeit beobachten, daß nach totaler bilateraler Adrenalektomie der Adrenalin-Eosinophilentest häufig positiv ausfällt (53). Dieser Befund wurde von englischen Autoren insofern bestätigt, als der Test nur bei adrenaletomierten Patienten mit Cortisontherapie positiv ausfiel (20), ohne Cortison blieb die Eosinopenie aus (41). Bei Patienten mit Polyarthritis rheumatica wirkt Adrenalin eosinopenisch, obwohl diese ihrer Cortisontherapie wegen refraktär gegenüber ACTH geworden waren (40). Vergleichende Bestimmungen des 11-Oxysteroids und der 17-Ketosteroids im Urin nach Adrenalin und ACTH zeigten nur nach letzterem einen signifikanten Anstieg (2). Deutsche Forscher fanden bei Gesunden in 82 %, bei Addison-Kranken in 66 % und bei Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz in 75 % der Fälle eine Adrenalin-Eosinopenie von über 50 %. Beim hypophysektomierten Hund trat nach Adrenalin eine ebenso deutliche Eosinopenie auf wie beim gesunden Tier. Aus diesen Befunden schließen die Autoren auf einen direkten Einfluß des Adrenalins auf die zirkulierenden Eosinophilen (42).

Genese der Eosinopenie

Das Problem, wie die Eosinopenie unter dem Einfluß der NNR-Hormone zustandekommt, ist heute noch nicht eindeutig gelöst. Folgende Möglichkeiten werden diskutiert:

1. *Vasomotorisch bedingte Änderungen in der Verteilung der Eosinophilen im Blut.* Damit wurde die Plötzlichkeit, mit der der Eosinophilensturz eintritt, zu erklären versucht. In den Kapillaren der Fingerbeere fand man denn auch bis zu 20 % höhere Eosinophilenwerte als im Blut der Cubitalvene (17).

2. *Hemmung des Nachschubs aus dem Knochenmark* (Hemmung von Neubildung, Reifung, Ausschwemmung unter dem Einfluß der Hormone des HVL-NNR-Systems bei gleichbleibendem Abbau der Eosinophilen in der Peripherie). Ein Einfluß dieser Hormone auf die eosinophile Myelopoese soll nicht nachweisbar sein (11), so daß die fehlende Ausschwemmung für die Eosinopenie verantwortlich gemacht wird (5). Im gleichen Sinne wird aber auch eine gegenteilige Beobachtung interpretiert. Zunahme der Markeosinophilie unter Cortison und rasches Wiederauftreten der Bluteosinophilie beim Absinken des Cortisonspiegels spreche ebenfalls für eine Hemmung der Ausschwemmung als Ursache der Eosinopenie (13).

3. *Zerstörung der Eosinophilen im Blut oder in bestimmten Organen unter dem Einfluß der HVL-NNR-Hormone.* a) Gegen den direkten Abbau der Eosinophilen im Blut durch Cortison oder verwandte Substanzen spricht die Tatsache, daß sich in vitro kein Einfluß des Cortisons auf die Eosinophilen nachweisen ließ (11).

b) Über die Rolle der Milz gehen die Meinungen diametral auseinander. Für eine Beteiligung der Milz sprechen Untersuchungen an Ratten, die innerhalb 4 Tagen nach Splenektomie einen Anstieg der Eosinophilen um 100 % zeigten, während zu diesem Zeitpunkt die Gesamtleukocytenzahl noch unverändert war (31). Andere Befunde sprechen gegen eine Milzbeteiligung: So verlief bei der Ratte die Eosinopenie auf ACTH vor und nach Splenektomie gleichartig (31), und es ließen sich unter Adrenalin, ACTH und nach Trauma keine Differenzen zwischen der Eosinophilenzahl in der Milzvene und derjenigen in der A. femoralis nachweisen (48). Ob die Milz für die Adrenalin-Eosinopenie von Wichtigkeit ist, wird weiter unten erörtert.

c) Die Zerstörung der Eosinophilen in der Lunge unter Zusammenwirken von Glukocorticoiden und Adrenalin soll erklären, weshalb man auf der Höhe der Eosinopenie keine degenerierten Eosinophilen im Blut findet (55).

d) Schließlich mag auch das Reticuloendothel am Zustandekommen der Eosinopenie beteiligt sein. Wird das RES mit Trypanblau blockiert, so bleibt die Eosinopenie nach ACTH beim Meerschweinchen aus (4, Diskussion des Problems siehe auch bei 6).

Zum Mechanismus der Eosinopenie nach Adrenalin bestehen folgende Hypothesen.

1. *Adrenalin wirkt direkt auf die NNR:* Am Hund konnte nach i.v. Applikation von Adrenalin ein Anstieg der NNR-Hormone im Blut der

Nebennierenvene direkt gemessen werden (54). Dieser Befund wurde später nicht nur von der Autorin selbst widerrufen, sondern es sprechen auch folgende Befunde dagegen:

a) In der isolierten durchbluteten Nebenniere gelang es zwar mit ACTH, nicht aber mit Adrenalin, die Produktion von NNR-Hormonen zu stimulieren (14).

b) Adrenalin verursacht keinen Abfall der Ascorbinsäure in der Nebenniere bei hypophysektomierten Ratten, wohl aber bei normalen Tieren (22, 23).

2. *Adrenalin wirkt entweder direkt auf die Adenohypophyse oder aber durch Vermittlung hypothalamischer Zentren:* Für eine direkte Stimulation des HVL durch Adrenalin spricht, daß nach Transplantation der Adenohypophyse ins Auge auf Adrenalininjektion in loco eine Eosinopenie im Blut erfolgt, während eine gleichartige Injektion ins andere Auge reaktionslos verläuft (26).

Die Unentbehrlichkeit eines intakten Hypothalamus wird zum Teil bestritten (1, 24, 26). Immerhin scheinen gewisse Untersuchungen darauf hinzuweisen, daß bei Tieren mit intaktem HVL die normalerweise auftretende eosinopenische Reaktion auf Adrenalin oder nach stress durch diskrete Läsionen im mittleren und hinteren Hypothalamus blockiert werden kann. Unter normalen Anforderungen hingegen sezerniert die Adenohypophyse auch bei zerstörtem Hypothalamus oder nach Unterbindung der Nerven- und Gefäßbahnen zwischen Hypothalamus und Hypophyse genügend ACTH, um eine Atrophie der abhängigen endokrinen Organe zu verhindern (19). Versuche an Hunden zeigten aber, daß spätestens sechs Monate nach der Lädierung des Hypothalamus die Adrenalin-Eosinopenie wieder auftrat (18). Dies könnte vielleicht das Ausbleiben einer Atrophie der endokrinen Drüsen erklären.

3. *Adrenalin steigert den Verbrauch der NNR-Hormone in der Peripherie* (42): Die Sekretion von ACTH wird durch diesen peripheren Verbrauch gesteuert (3). Während einige Forscher (44, 45) im Adrenalin nur ein indirektes Stimulans der ACTH-Ausschüttung sehen, indem es den Bedarf der Gewebe an Glukocorticoiden durch Steigerung der peripheren Ausnützung erhöht, halten es andere für das spezifische Agens der Cortisonausschüttung im stress (23).

Die Schule von Yale sucht die beiden zuletzt erwähnten Hypothesen zu vereinigen, indem sie zwei Mechanismen zur Steigerung der ACTH-Ausschüttung annimmt, die je nach Grad der Belastung voneinander unabhängig oder aber gemeinsam zur Wirkung gelangen. Es sind dies:

a) eine rasch einsetzende autonome Phase, abhängig von einer reflektorischen Sekretion von Adrenalin aus dem Nebennierenmark;

b) eine metabolische Phase, die je nach dem Ausmaß des peripheren Cortisonverbrauchs langsam in Gang kommt und auch noch nach totaler Zerstörung des Nebennierenmarkes funktioniert (12, 26).

Auch *Selye* und Mitarbeiter diskutieren eine zweifache Steuerung der ACTH-Ausschüttung. Neben einer rein humoralen, durch Adrenalin oder den peripheren Mehrverbrauch bedingten Beeinflussung besteht eine neurohormonale Stimulation über das hypothalamo-hypophysäre System (10).

Daß Adrenalin für die Sekretion von ACTH und der Glukocorticoide nicht unbedingt notwendig ist, geht daraus hervor, daß Ratten ohne Nebennierenmark und solche mit denervierter NNR stärkere Noxen ertragen als adrenal- bzw. hypophysektomierte Tiere (12).

Ein Einfluß der Milz auf die Adrenalin-Eosinopenie scheint nicht zu bestehen. Bei Ratte und Maus tritt auch noch nach Splenektomie sowohl im stress wie auf Adrenalin eine Eosinopenie auf (49).

Wie auch immer die Eosinopenie im allgemeinen und die Adrenalin-Eosinopenie im besonderen zustandekommen mag, so steht doch heute jedenfalls fest, daß jede Änderung des Glukocorticoidspiegels im Blut eine Reaktion der Eosinophilen auslöst. In der 1951 von *Nelson* und *Samuels* entwickelten Bestimmung der Blutcorticoide (29), die auch momentane Schwankungen in der Hormonsekretion der NNR erfassen läßt, schien uns die Möglichkeit gegeben, die Frage, ob die Eosinopenie nach Adrenalin tatsächlich durch Stimulation der NNR zustandekommt oder ob ihr ein von der ACTH-Wirkung grundsätzlich verschiedener Mechanismus zugrundeliegt, eindeutig zu beantworten.

Als wir unsere Untersuchungen begonnen hatten, kamen uns zwei Arbeiten zu Gesicht: 1. eine vorläufige Mitteilung von *Nelson* und Mitarbeitern, in der ihnen die Lösung des Problems in dem Sinne gelingt, daß sich wohl nach ACTH, nicht aber nach Adrenalin ein Anstieg der Corticoide im Blut fand (27), und 2. Versuche von *Raile*, *Ely* und *Kelley* an 15 Kindern mit Rheumatismus verus, wobei die Autoren in 10 Fällen einen Abfall der Blutcorticoide auf Adrenalin beobachteten (33).

Ob den spontanen Tagesschwankungen der Eosinophilen, die bis gegen 100 % betragen können (25) und bei Morbus Addison und Panhypopituitarismus fehlen sollen (9) entsprechende Schwankungen im Blutcorticoidspiegel zugrundeliegen, soll in einer späteren Arbeit untersucht werden.

Methode

Die KH-aktiven NNR-Hormone im Blut (Blutcorticoide) bestimmten wir chemisch nach *Nelson* und *Samuels* (29).

Porter und *Silber* hatten eine einfache aber sehr empfindliche Farb-reaktion zum Nachweis cortisonähnlicher Substanzen entwickelt (32). Alle 17,21-Dihydroxy-20-Ketosteroide ergeben in stark saurem Milieu mit Phenylhydrazin eine gelbe Farbe, deren Absorptionsmaximum bei 410 m μ liegt. Von den im Blute vorkommenden Steroiden werden mit dieser Reaktion das Hydrocortison (Cpd F Kendall), das Cortison (Cpd E Kendall) und das 17-Hydroxy-11-desoxycorticosteronacetat (Cpd S Reichstein) erfaßt.

Nach papierchromatographischen Analysen handelt es sich dabei fast ausschließlich um Hydrocortison (29).

Porter und *Silber* gelang der Nachweis dieser Substanzen im Plasma wegen der sehr geringen zirkulierenden Menge nicht (32). Dagegen gelangten *Nelson* und *Samuels* durch säulenchromatographische Anreicherung und Verwendung einer Mikromethode zum Ziel.

Reagentien

1. Chloroformium ad narcosin.
 2. Florosil (ein Siliciumpräparat mittlerer Korngröße), mit Aethanol gewaschen, getrocknet und erhitzt auf 600° während 4 Stunden.
 3. Methanol, destilliert über 2,4-Dinitrophenylhydrazin.
 4. Verdünnte Schwefelsäure (190 cm³ H₂O auf 310 cm³ conc. H₂SO₄).
 5. Phenylhydrazin HCL, umkristallisiert.
 6. Phenylhydrazin-Schwefelsäure (16 mg Phenylhydrazin + 10 cm³ verdünnte H₂SO₄).
- Diese Lösung muß jeweils unmittelbar vor Gebrauch neu hergerichtet werden.

Analytisches Vorgehen

1. *Extraktion*: 10 cm³ heparinisiertes Blut werden mit 15 cm³ Chloroform bis zur Bildung einer homogenen Emulsion gemischt. Man trennt die beiden Phasen durch scharfes Zentrifugieren und hebert das die Steroide enthaltende Chloroform ab. Nach dreimaliger Extraktion wird das gesamte Chloroform im Luftstrom verdampft und der Rückstand in 5 cm³ Chloroform aufgelöst.

2. *Chromatographie mit Florosil*: Die mit Chloroform angefeuchtete Florosilsäule wird mit den im Chloroform gelösten Blutcorticoiden beschickt. Die unspezifischen chloroformlöslichen Stoffe werden entfernt mit 25 cm³ Chloroform und dann mit 25 cm³ 2% Methanol in Chloroform. Durch 45 cm³ 25% Methanol in Chloroform werden die Steroide eluiert, in einem Spezialkölbchen aufgefangen und im Wasserbad von 50° Celsius getrocknet. Zur Vermeidung von Verlusten spült man die Wände des Kölbchens mit etwas Chloroform ab und trocknet sorgfältig nach.

3. *Farbreaktion*: Der Rückstand wird mit 0,2 cm³ Methanol und 0,3 cm³ Phenylhydrazin-Schwefelsäure aufgelöst und während einer Stunde im Wasserbad von 60° Celsius erwärmt. Die Ablesung erfolgt im Beckmannschen Spektrophotometer bei 410 m μ , mit Hilfe einer 0,5 cm³ fassenden Mikrocuvette.

Versuchsbedingungen

Material: Sechs Personen im Alter von 25–40 Jahren stellten sich für die Versuche freiwillig zur Verfügung. Fünf von ihnen waren vollständig gesund, die sechste befand sich wegen Adipositas in Behandlung. Der ACTH-Eosinophilentest fiel bei allen positiv aus.

Eosinophile und Blutcorticoide wurden gleichzeitig während folgenden Versuchen bestimmt:

Versuche

1. a) 4 Stunden i.m. ACTH-Eosinophilentest (51) bei 2 Personen (25 mg ACTH [Cibacthen²] i.m.).
b) 8 Stunden i.v. ACTH-Eosinophilentest (39) bei 2 Personen (8stündige Infusion von 20 mg ACTH in 500 cm³ physiologischer NaCl-Lösung).
2. Adrenalintest bei 4 Personen, wovon je 2
a) mit s.c. Applikation von 0,3 mg Adrenalin und
b) mit i.v. Infusion von 1,0 mg Adrenalin (resp. 2,0 mg im Falle der Adipositas) in 500 cm³ physiologischer NaCl-Lösung während 4 Stunden.
3. Um ein Bild von den spontanen Tagesschwankungen zu erhalten, bestimmten wir bei 4 Personen je 3 Tageswerte. 2 Personen blieben während der Ausübung ihrer gewohnten Arbeit (Laboratorium) nüchtern, die übrigen befanden sich in bezug auf Arbeit und Ernährung unter gewohnten Bedingungen.

Untersuchungsplan

- ACTH i.m.: Blutentnahme um 8 und 12 Uhr. ACTH-Injektion nach der ersten Blutentnahme.
- ACTH i.v.: Blutentnahme um 8 und 18 Uhr. ACTH-Infusion angelegt nach der ersten Blutentnahme, abgesetzt um 16 Uhr.
- Adrenalin s.c.: Blutentnahme um 8, 12 und 16 Uhr. Adrenalin-Injektion nach der ersten Blutentnahme.
- Adrenalin i.v.: Blutentnahme um 8, 12 und 16 Uhr. Adrenalin-Infusion angelegt nach der ersten Blutentnahme, abgesetzt um 12 Uhr.
- Tageskurven: Blutentnahme um 8, 12 und 16 Uhr.

Bemerkungen: Bei der ersten Blutentnahme um 8 Uhr waren sämtliche Versuchspersonen nüchtern.

Für die Bestimmung der Blutcorticoide wurden jeweils je nach Hämatokritwert 60–80 cm³, für die Eosinophilenzählung 5 cm³ Blut der Cubitalvene entnommen. (Die Zählung der Eosinophilen erfolgte mit der Phloxinmethode nach *Randolph* [34]).

Bemerkungen zur Methodik

Nelson und *Samuels* verwendeten zur Extraktion ein über K₂CO₃ destilliertes Chloroform. Dieses Chloroform ist nur kurze Zeit haltbar. Da wir in wiederholten Kontrollen mit Doppelbestimmungen keine nennenswert abweichenden Resultate erhielten, glaubten wir uns berechtigt, das stabilisierte Narkose-Chloroform zu gebrauchen.

Bei der Ausführung der Bestimmungen stießen wir auf folgende Schwierigkeiten:

1. Schüttelt man Chloroform zusammen mit Plasma, so gelingt eine saubere Scheidung der beiden Phasen nicht mehr. Wir erreichten eine gut trennbare Emulsion durch Auf- und Abstoßen mit dem Glasstab (29).

² Der Firma Ciba AG, Basel, danken wir bestens für die freundliche Überlassung von Cibacthen, Cpd F und freiem Cortison.

2. Um eine störende Trübung zu vermeiden, müssen die Rückstände jeweils vollständig trocken sein.

3. Die mit Florosil gefüllte Chromatographieröhre wird zur vollständigen Austrocknung unmittelbar vor Gebrauch während einer Stunde auf 150° erhitzt.

Die Genauigkeit unserer Resultate läßt sich an Hand der Doppelwerte und Zusatzversuche beurteilen. Aus technischen Gründen konnten wir nur die Hälfte unserer Bestimmungen doppelt ausführen. Dabei ergaben sich Differenzen von 1–10%. *Nelson* und *Samuels* geben eine Fehlerbreite von 5–30% an, zurückzuführen auf Verunreinigungen im Florosil. Die Ausbeuten unserer Zusatzversuche schwankten zwischen 84% und 97% (4 Bestimmungen).

Die absoluten Werte bestimmten wir an Hand einer eigenen Eichkurve. Als Standardlösung benützten wir freies Cortison und Cpd F, welche übereinstimmende Resultate ergaben. Die Werte stellen das Mittel dar aus Doppelbestimmungen mit einer maximalen Differenz von 10%.

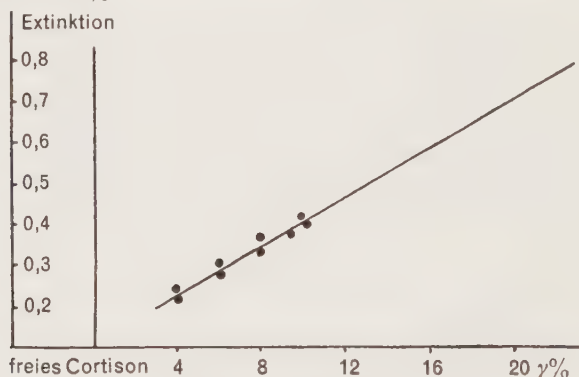


Abb. 1. Eichkurve.

Ergebnisse

Tabelle 1

Blutcorticoide und Eosinophile unter ACTH und Adrenalin
absolute Werte

		ACTH		Adrenalin		
		Corticoide γ%	Eosinophile pro mm ³	Corticoide γ%	Eosinophile pro mm ³	
B ♂ i.m./s.c.	vor	19,2	323	22,5	230	
	nach	26,5	92	24,4	92	4 Std.
				22,9	88	8 Std.
B ♀ i.m./s.c.	vor	18,8	120	19,8	70	
	nach	23,2	62	19,5	55	4 Std.
				18,2	44	8 Std.
G ♀ i.v.	vor	16,3	96	32,0	53	
	nach	26,0	11	22,9	0	4 Std.
				17,4	38	8 Std.
W ♀ i.v.	vor	18,6	63	21,3	52	
	nach	21,0	2	18,8	0	4 Std.
				14,2	5	8 Std.

Tabelle 2
Blutcorticoide und Eosinophile unter ACTH und Adrenalin
maximale prozentuale Änderung der Werte

	ACTH		Adrenalin	
	Corticoide γ%	Eosinophile % Abfall	Corticoide γ%	Eosinophile % Abfall
i.m./s.c.	+38% +24%	71 47	+ 8% - 8%	63 38
i.v.	+58% +13%	91 99	-45% -33%	100 100

ACTH-Eosinophilentest: Bei allen Versuchspersonen stieg der Corticoidspiegel des Blutes nach ACTH. Der Anstieg bewegt sich zwischen 12 % und 58 % des Ausgangswertes. Ob zwischen der i.m. und der i.v. Applikation in bezug auf die Wirkungsintensität ein Unterschied besteht, läßt sich aus unsern Resultaten nicht ermitteln. Es ist möglich, daß wir beim i.v. ACTH-Test den Zeitpunkt des Blutspiegelmaximums verfehlten. Untersuchungen von *Nelson*, die uns erst nach Abschluß unserer Experimente bekannt wurden, zeigen nach Beendigung der i.v. Infusion einen sehr raschen Abfall der Corticoidwerte im Blut (28). Die Zehnstundengrenze wählten wir, weil dann die Eosinopenie am ausgeprägtesten ist.

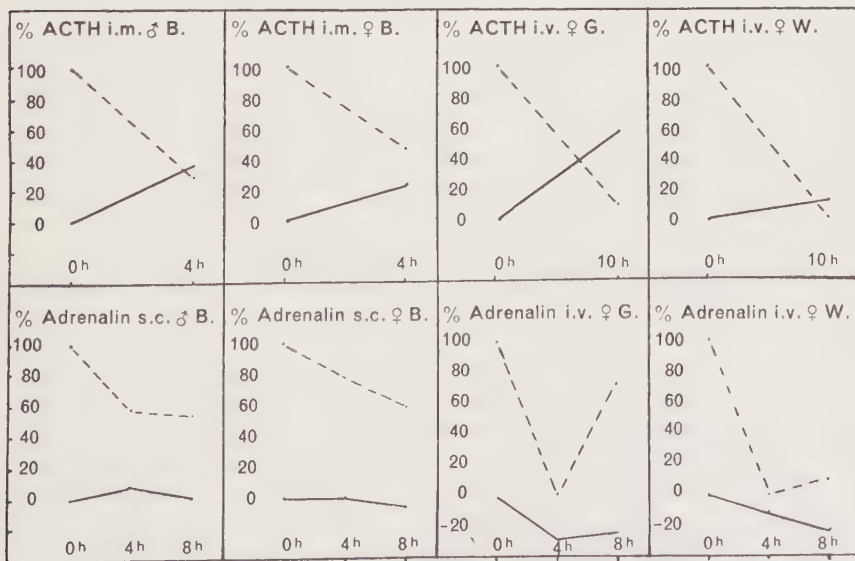


Abb. 2. Prozentuale Änderung der Blutcorticoide und Eosinophilen unter ACTH und Adrenalin.

Adrenalintest: Wir fanden mit der Ausnahme eines geringen Anstiegs von 8 % im einen Versuch *keinen Anstieg der Blutcorticoide nach Adrenalin*. Die Werte bewegen sich zwischen folgenden Grenzen:

- nach 4 Stunden zwischen -28% und $+8\%$ des Ausgangswertes,
- nach 8 Stunden zwischen -45% und $+2\%$ des Ausgangswertes.

Der Blutcorticoidspiegel nach Adrenalin weist somit eine deutlich fallende Tendenz auf³.

Dagegen trat sowohl nach ACTH wie nach Adrenalin eine markante Eosinopenie auf.

Tagesschwankungen: Die Spontanschwankungen der Blutcorticoide waren bei unseren Versuchspersonen sowohl im nüchternen Zustand wie

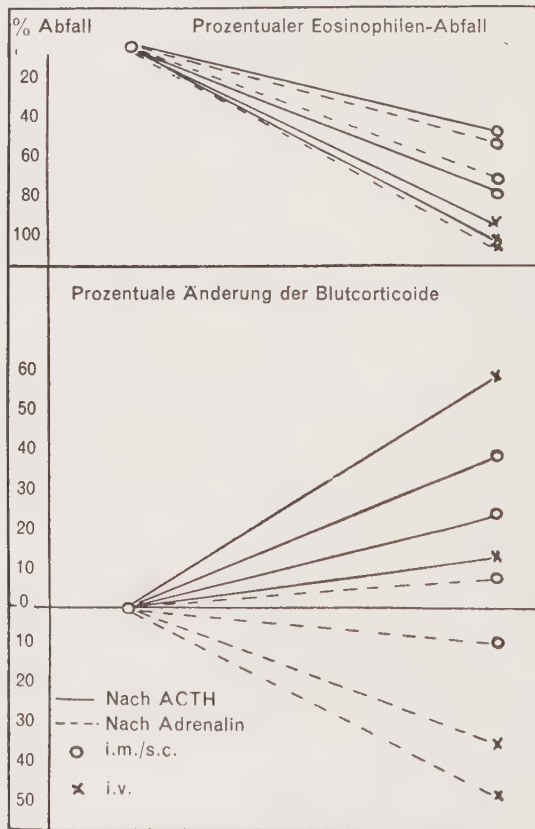


Abb. 3. Eosinophile und Blutcorticoide unter ACTH und Adrenalin.

³ Bei gleichzeitig durchgeführten Bestimmungen der 11-Oxysteroiden im Urin (Methode von Porter und Silber, modifiziert nach Reddy [38]) zeigt sich dasselbe Phänomen. Sämtliche nach Adrenalin gemessenen Werte liegen unter dem Ausgangswert. Entsprechende Beobachtungen machten auch Recant und Mitarbeiter (36).

unter den gewohnten Bedingungen auffallend groß. Die betrugen bis zu 9 γ % innert 4 Stunden. Der Kurvenverlauf war individuell verschieden.

Diskussion

Die Fragestellung unserer Arbeit lautet: Liegt die Ursache der Eosinopenie nach Adrenalin in einer erhöhten Ausschüttung von Glucocorticoiden durch die NNR oder liegt ihr ein anderer Mechanismus zugrunde? Welche Rolle kommt dem Adrenalin bei der Entstehung der Eosinopenie zu?

Unsere Resultate zeigen eindeutig nach ACTH einen Anstieg, nach Adrenalin einen Abfall des Blutcorticoidspiegels, während die Eosinopenie nach Adrenalin ebenso ausgeprägt ist wie die nach ACTH. Der gleichförmige sukzessive Abfall der Werte nach Adrenalin fällt als etwas Besonderes auf, selbst bei Berücksichtigung der starken Spontanschwankungen, welche wir in Übereinstimmung mit amerikanischen Autoren (28) fanden, und die eine Beurteilung der Befunde erschweren. Wir sind uns auch bewußt, daß unsere Resultate noch der Verifizierung durch eine größere Zahl von Untersuchungen bedürfen, bevor die Schlüsse, die wir aus ihnen ziehen, als völlig gesichert gelten können. Immerhin decken sich die amerikanischen Ergebnisse mit den unsern insofern, als auch dort kein Anstieg der Blutcorticoide nach Adrenalin gefunden wurde (27). Über einen Abfall der Werte nach Adrenalin berichten *Raile, Ely und Kelley* (33).

Aus unsern Befunden ziehen wir den Schluß, daß sich eine Funktionssteigerung der NNR durch Adrenalin nicht nachweisen läßt. Der Abfall der Eosinophilen nach Adrenalin erlaubt daher keine Aussage über die Funktionstüchtigkeit der NNR.

Der Adrenalin-Eosinopenie liegt ein von der Eosinopenie nach ACTH grundsätzlich verschiedenartiger Mechanismus zugrunde. Die Beobachtung, daß die Adrenalin-Eosinopenie zustandekommt entweder bei intaktem HVL-NNR-System oder nach Adrenalektomie unter Cortisontherapie spricht dafür, daß die NNR-Hormone am Zustandekommen der Adrenalin-Eosinopenie mitbeteiligt sind.

Die von uns gefundene Tatsache, daß die Blutcorticoide unter Adrenalin absinken, scheint darauf hinzuweisen, daß Adrenalin den peripheren Abbau der NNR-Hormone steigert. Die Adrenalin-Eosinopenie erfolgt dadurch, daß die NNR-Hormone in vermehrtem Maß zur Wirkung gelangen.

Addendum. Während der Drucklegung dieser Arbeit ist eine eingehende Bearbeitung des Problems durch die Utah-Gruppe erschienen

(43). Die Autoren gelangen darin zum Schluß, daß das Adrenalin keinen Einfluß auf den Hydrocortisonspiegel im Blut und auf dessen Verbrauch habe, dagegen die Wirkung des Hydrocortisons auf die Zelle potenziere. Es scheint uns bemerkenswert, daß die Autoren regelmäßig nach ACTH und Adrenalin einen geringeren Hydrocortisonanstieg im Blut fanden als nach ACTH allein.

Zusammenfassung

Die Frage, ob die Eosinopenie nach Adrenalin auf einer Ausschüttung der NNR-Steroide beruhe, wird durch Bestimmung der Blutglucocorticoide nach *Nelson* und *Samuels* unter Adrenalin und ACTH-Applikation an Hand von 8 Versuchen an gesunden Erwachsenen zu lösen versucht. Während sowohl Adrenalin als auch ACTH zur Eosinopenie führen, läßt ACTH die Blutcorticoide ansteigen, während Adrenalin sie absinken läßt. Die Adrenalin-Eosinopenie erlaubt daher keine Rückschlüsse auf den Funktionszustand der NNR. Sie scheint dadurch zustandezukommen, daß Adrenalin den peripheren Corticoid-Abbau fördert.

Summary

The question as to whether an eosinopenia after the administration of adrenaline is caused by increased adrenal cortical secretion has been investigated by the determination of the hydrocortisone in the blood of eight healthy adults by the method of *Nelson* and *Samuel* (29) after adrenaline and after ACTH administration. Although adrenaline as well as ACTH cause an eosinopenia, ACTH increases the concentration of hydrocortisone in the blood, in contrast to adrenaline which decreases it. The eosinopenia caused by adrenaline does not allow of any conclusions as to the functional state of the adrenal cortex. It would appear that the eosinopenia is due to an increase in the rate of utilisation of the adreno-cortical hormones in the periphery caused by adrenaline.

Herrn Prof. Dr. *P. H. Rossier* danke ich bestens für die mir gewährte Möglichkeit, die vorliegende Arbeit an der Medizinischen Universitätspoliklinik auszuführen.

Herrn Oberarzt Dr. med. *A. Labhart* bin ich für die Anregung zum Thema, für seine freundliche Anleitung und wertvolle Unterstützung bei der Arbeit zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Literatur

1. *Best, W. R., Muehecke, R. C., und Kark, R. M.*: J. clin. Invest. **31**, 733 (1952).
2. *De Fossey und Deltour, G.*: Ann. Endocr. (Paris) **11**, 341 (1950).
3. *Engel, F. L.*: Recent Progress in Hormone Research **6**, 277 (1951).
4. *Essellier, A. F., und Wagner, K. F.*: Acta haemat. (Basel) **8**, 63 (1952).
5. *Essellier, A. F., und Wagner, K. F.*: Klin. Wschr. **30**, 705 (1952).

6. *Essellier, A. F., und Koszewski, B. J.*: Beitr. klin. Tuberk. **106**, 10 (1951).
7. *Farrell und McCann*: Endocrinology **50**, 274 (1952).
8. *Finch, S. C., Crockett, C. L., Ross, J. F., und Bayles, T. B.*: Blood **6**, 1034 (1951).
9. *Flink, E. B., und Halberg, F.*: J. Clin. Endocr. **12**, 922 (1952).
10. *Fortier, C.* (Ciba Foundation): Colloquia on Endocrinology, Vol. IV. J. & A. Churchill Ltd., London 1952.
11. *Forsham, P. H.*: Persönliche Mitteilung.
12. *Gershberg, H., Fry, E. G., Brobeck, J. R., und Long, C. N. H.*: Yale J. Biol. Med. **23**, 32 (1950).
13. *Gross, R., und Siecke, U.*: Klin. Wschr. **30**, 456 (1952).
14. *Hechter, O.*: Fed. Proc. **8**, 70 (1949).
15. *Hench, P. F., Kendall, E. C., Slocumb, C. H., und Polley, H. S.*: Proc. Mayo Clin. **24**, 181 (1949).
16. *Hills, A. G., Forsham, P. H., und Finch, C. A.*: Blood **3**, 755 (1948).
17. *Hitzelberger, A., Ruppel, W., und Weissbecker*: Klin. Wschr. **30**, 470 (1952).
18. *Hume, D. M.* (Ciba Foundation): Colloquia on Endocrinology, Vol. IV. J. & A. Churchill Ltd., London 1952.
19. *Hume, D. M., und Wittenstein, G. J.*: Proc. of the First Clinical ACTH Conference. The Blakiston Company, Philadelphia 1950.
20. *Kark, R. M., und Muehecke, R. C.*: Lancet **1**, 1189 (1952).
21. *Labhart, A.*: Helv. med. Acta **19**, 334 (1952).
22. *Long, C. N. H., und Fry, E. G.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **59**, 67 (1945).
23. *Long, C. N. H.*: Recent Progr. Hormone Res. **1**, 99 (1947); **7**, 75 (1952).
24. *Long, C. N. H.*: Diabetes **1**, 1 (1952).
25. *Lützenkirchen, A.*: Dtsch. med. Wschr. **50**, 1600 (1951).
26. *McDermott, W. V., Fry, E. G., Brobeck, J. R., und Long, C. N. H.*: Yale J. Biol. Med. **23**, 52 (1950).
27. *Nelson, D. H., Sandberg, A. A., Palmer, J. G., und Glenn, E. M.*: J. clin. Endocr. **12**, 936 (1952).
28. *Nelson, D. H., Sandberg, A. A., Palmer, J. G., und Tyler, F. W.*: J. clin. Invest. **31**, 843 (1952).
29. *Nelson, D. H., und Samuels, L. T.*: J. clin. Endocr. **12**, 519 (1952).
30. *Padawer, J., und Albert, S. G.*: Endocrinology **51**, 52 (1952).
31. *Pfeiffer, E. F., Schütz, J., und Schöffling, K.*: Z. ges. exp. Med. **119**, 347 (1952).
32. *Porter, C. C., und Silber, R. H.*: J. biol. Chem. **185**, 201 (1950).
33. *Raile, R. B., Ely, R. S., und Kelley, V. C.*: J. Pediat. **42**, 46 (1953).
34. *Randolph, T. G.*: J. Lab. clin. Med. **34**, 1696 (1949).
35. *Recant, L., Forsham, P. H., und Thorn, G. W.*: J. clin. Endocr. **8**, 589 (1948).
36. *Recant, L., Hume, D. M., Forsham, P. H., und Thorn, G. W.*: J. clid. Endocr. **10**, 187 (1950).
37. *Recant, L., Forsham, P. H., und Thorn, G. W.*: Fed. Proc. **7**, 99 (1948).
38. *Reddy*: J. clin. Endocr. **12** (1952).
39. *Renold, A. E., Forsham, P. H., Jenkins, D., und Thorn, G. W.*: J. clin. Endocr. **12**, 763 (1952).
40. *Robinson, zit. nach Best, W. R.*: J. clin. Invest. **31**, 733 (1952).
41. *Roche, M., Thorn, G. W., und Hills, A. G.*: New Engl. J. Med. **242**, 307 (1950).
42. *Ruppel, W., und Hitzelberger, A.*: Schweiz. med. Wschr. **81**, 926 (1951).
43. *Sandberg, A. A., Nelson, D. H., Palmer, J. G., Samuels, L. T., und Tyler, F. H.*: J. clin. Endocr. **13**, 629 (1953).
44. *Sayers, G., und Sayers, M. A.*: Endocrinology **40**, 265 (1947).
45. *Sayers, G.*: Physiol. Rev. **30**, 241 (1950).
46. *Schüpbach, A.*: Praxis **40**, 131 (1951).
47. *Selye*: Amer. J. Med. May 1951, 549.
48. *Solomon, C. D. H., und Humphreys, S. R.*: Blood **6**, 824 (1951).

49. *Speirs, R. S., und Meyer, R. K.*: Endocrinology **45**, 403 (1949).
50. *Thorn, G. W., Forsham, P. H., Prunty, F. T. G., und Hills, A. G.*: J. Amer. med. Ass. **137**, 1005 (1948).
51. *Thorn, G. W., Forsham, P. H., Recant, L., und Hills, A. G.*: J. clin. Endocr. **8**, 589 (1948).
52. *Thorn, G. W.*: The Diagnosis and Treatment of Adrenal Insufficiency. Charles C. Thomas Publisher. Springfield (Ill.) 1950.
53. *Thorn, G. W.*: Amer. J. Med. **14**, 139 (1953).
54. *Vogt, M.*: J. Physiol. **103**, 317 (1944).
55. *Weisberger und Guyton*: Blood **10**, 916 (1951).

Curriculum vitae

Ich wurde am 26. November 1925 in Basel geboren. Dort besuchte ich die Primarschule und das Mädchengymnasium, wo ich 1944 die Maturitätsprüfung bestand. Das Medizinstudium begann ich 1944 in Genf. Nach zusätzlichen drei Semestern philosophisch orientierter Studien bestand ich 1948 und 1949 die vorklinischen Prüfungen an der medizinischen Fakultät der Universität Zürich, wo ich im Herbst 1953 das klinische Studium mit dem Staatsexamen abschloß.

